Über das Digitoxin und seine Abbauprodukte.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der hohen
mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Georg-August-Universität zu Göttingen
vorgelegt von
Carl Freese
aus Cassel.

Göttingen 1926.
Druck der Göttinger Handelsdruckerei

Referent: Herr Prof. Windaus.
Tag der mündlichen Prüfung: 25. November 1925.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Nachstehende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. A. Windaus im Allgem. Chemischen Institut der Universität Göttingen von März bis Oktober 1923 und Mai 1924 bis Juli 1925 ausgeführt.

Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Windaus für die mir zuteil gewordene Unterstützung und für das mir stets bewiesene Wohlwollen auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Theoretischer Teil.

Einleitung.

Eine pharmakologisch wie therapeutisch sehr bedeutsame Rolle spielen die Giftstoffe, die man aus der Digitalis purpurea gewinnt. Sie finden sich sowohl in den Samen wie auch in den Blättern der Pflanze. Die Giftstoffe aus den Blättern, deren es wahrscheinlich vier verschiedene gibt, üben eine ganz besonders ausgeprägte Wirkung auf das Herz aus. Eines dieser wirksamen Bestandteile ist das Digitoxin, das als chemisch reine Substanz hergestellt werden kann.

Zuerst hat wohl Nativelle den Stoff in Händen gehabt und ihn als „Digitaline crystallisée" bezeichnet. Dann ist er chemisch von Schmiedeberg[1]) unter der Bezeichnung Digitoxin, später ausführlich von Kiliani[2]) als Digitophyllin und Digitoxin, ferner von Kraft[3]) untersucht worden. Eine sehr ausführliche und gründliche Untersuchung verdanken wir Cloetta[4]). Die Ergebnisse der Forscher sind in verschiedenen Punkten nicht übereinstimmend. Dies beruht z. T. wohl darauf, daß das verarbeitete Material nicht rein war.

Die von mir angestellten Untersuchungen verliefen in der Hauptsache in drei Richtungen:

---

[1]) Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. und Pharm. **3**, 16 (1894), **16**, 162 (1883).

[2]) Kiliani, Arch. Pharm. **233**, 311 (1895) **234**, 481 (1896) **235**, 425 (1897). B. **31**, 2454 (1898) B. **32**, 2196 (1899), Arch. Pharm. **237**, 446 (1899). Münch. med. Wochenschr. **54**, 886 (1907) B. **40**, 2996 (1907) Arch. Pharm. **251**, 562 (1913) B. **51**, 1613 (1918) B. **53**, 240 (1920).

[3]) Kraft, Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. **49**, 161, 173, 176 (1911). Arch. d. Pharm. **250**, 118 (1912).

[4]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **88**, 239 (1920).

I. Untersuchungen über die Formulierung des Digitoxins.
II. Untersuchungen über den Abbau des Digitoxins auf verschiedenen Wegen.
III. Charakterisierung der einzelnen dabei erhaltenen Zwischenprodukte.

I. Die Formulierung des Digitoxins.

In chemischer Hinsicht ist über das Digitoxin durch die mannigfachen Untersuchungen folgendes bekannt geworden. Es ist von Kiliani als ein hochmolekulares Glykosid erkannt worden. Wir wissen heute weiter, daß das Glykosid nach Arbeiten von Armand und Kiliani eine Lactongruppe enthält und bereits durch Einwirkung verdünnter HCl oder H_2SO_4 bei gewöhnlicher Temperatur in ein einfach ungesättigtes Dioxylacton, das Digitoxigenin und einen Zucker Digitoxose spaltbar ist. Die Digitoxose ist eine Desoxy-Methylpentose.

Die Grundlagen für die Formulierung des Digitoxins bilden in erster Linie die Analysen. Die ersten Analysen des Digitoxins stammen von Kiliani[1]) und Schmiedeberg[2]). Schmiedeberg fand im Durchschnitt 63,61% C und 8,51% H, Kiliani erhielt durchschnittlich 63,53% C und 8,41% H. Aus den Analysen und den Analysen der Spaltstücke fand Kiliani für das Digitoxin die Formel $C_{34}H_{54}O_{11}$, für das Digitoxigenin die Formel $G_{22}H_{32}O_4$ und für die Digitoxose die sicher einwandfreie Formel $C_6H_{12}O_4$. Er stellte für die Spaltung folgende Gleichung auf:

$$C_{34}H_{54}O_{11} + H_2O = C_{22}H_{32}O_4 + 2\ C_6H_{12}O_4\ ^3)$$

und beobachtete, daß sich unter Erwärmen des zuerst gewonnenen Zuckersyrups mit 0,5% HCl eine ziemliche Menge eines dunkelroten Öles abschied, das nicht erstarrte.

Zu einem andern Ergebnis kam Cloetta[4]) sowohl bei

[1]) Kiliani, Arch. Pharm. **234**, 482 (1896).
[2]) Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **3**, 39.
[3]) Kiliani, Arch. Pharm. **251** 572 (1913).
[4]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **88**, 239 (1920).

den Analysen des Digitoxins wie auch denjenigen der Spaltstücke. Dem bei der hydrolytischen Spaltung entstehenden Öl, das neutral ist und keine Zuckerreaktionen liefert, erteilt er die Formel $C_8H_{14}O_4$. Die Formel der Digitoxose läßt er unverändert. Für das Digitoxigenin findet er eine Formel $C_{24}H_{36}O_4$ und kommt so zu einer Digitoxinformel $C_{44}H_{70}O_{14}$, für die sich 64,20% C und 8,57% H berechnen, während er in einer Anzahl Analysen im Durchschnitt 64,19% C und 8,66% H gefunden hat. Für den Spaltungsvorgang schreibt er folgende Gleichung:

$$C_{44}H_{70}O_{14} + 2\,H_2O = C_{24}H_{36}O_4 + 2\,C_6H_{12}O_4 + C_8H_{14}O_4.$$

Aus verschiedenen Gründen schien es mir jedoch, daß das Molekül des Digitoxins nicht die Größe haben kann, die Cloetta annimmt, sondern um einen wenn auch kleinen Betrag geringer sein muß. Unter Zugrundelegung von Cloettas Formel für das Genin, die ich durch eine Anzahl Derivate des Genins bestätigt habe, halte ich für das Digitoxin eine Formel wie $C_{42}H_{66}O_{13}$ für sehr wohl möglich und denke mir die Spaltung nach folgender Gleichung vor sich gehen:

$$C_{42}H_{66}O_{13} + 3\,H_2O = C_{24}H_{36}O_4 + 3\,C_6H_{12}O_4.$$

Die Annahme des „Öles" $C_8H_{14}O_4$ in der Spaltungsformulierung nach Cloetta ist wenig einleuchtend, da nicht einzusehen ist, wie dieser Stoff aus dem Molekül des Digitoxins entstehen soll. Es wurden fünf Analysen mit scharf getrocknetem Digitoxin ausgeführt mit folgenden Werten:

	64,23% C	8,63% H	
	64,08% C	8,73% H	
	64,08% C	8,59% H	
	63,99% C	8,74% H	
	64,25% C	8,50% H	
Mittel: gef.	64,13% C	8,64% H	
ber.:	64,78% C	8,54% H	für $C_{42}H_{66}O_{13}$
	64,19% C	8,57% H	für $C_{44}H_{70}O_{14}$

Diese Werte sprechen allerdings ganz zu Gunsten Cloettas.

Auffallend war die große Gewichtsabnahme sämtlicher Präparate beim Trocknen im Vakuum über P_2O_5 bei 100 – 120°. Augenscheinlich handelt es sich nicht um eine Zersetzung, sondern um Abgabe von Kristallösungsmittel. Kiliani fand, daß Digitoxin Merck im Vakuum 1,3% an Gewicht verlor [1]), später [2]) hatte er ein Präparat Digotoxin in Händen, das im Vakuum 1,5% an Gewicht verlor.

Vier lufttrockne Präparate verschiedener Herkunft, die bei 118° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet wurden, zeigten einen Gewichtsverlust von:

2,75% – 2,33% – 1,87% – 2,45%
Mittel: gef. 2,35%
ber.: 2,25% für $1\,H_2O$.

Diese Ergebnisse deuten daraufhin, daß das Digitoxin mit 1 Mol Kristallwasser kristallisiert und zwar aus verschiedenen Lösungsmitteln. Das Kristallwasser scheint sehr fest gebunden und die letzten Anteile scheinen nur schwer entfernbar zu sein. Dafür spricht auch die stark hygroskopische Eigenschaft des Digitoxins. Ein lufttrocknes Präparat ergab Analysenwerte, die auf die Formel $C_{42}H_{66}O_{13} \cdot H_2O$ passen.

1.)	63,04% C	8,37% H
2.)	63,81% C	8,77% H
Mittel: gef.	63,42% C	8,57% H
ber.:	63,28% C	8,60% H

B. Molekulargewichtsbestimmungen.

Die ersten Mol. Gewichtsbestimmungen mit Digitoxin nahm Kiliani [3]) vor. Bei 2 Bestimmungen in Eisessig wurden von ihm 529 und 853 gefunden, später [1]) 681, 582

[1]) Kiliani B. **40**, 2996 (1907).
[2]) Kiliani, Arch. Pharm. **251**, 573 (1913).
[3]) Kiliani, Arch. Pharm. **237**, 453 (1899).

in Chloroform, 676 in Alkohol, während sich für seine Formel $C_{34}H_{54}O_{11}$ M = 638 berechnet. Cloetta[1]) fand bei 3 Bestimmungen in Eisessig 694, 790, 784, Mittel: 756, während sich für $C_{44}H_{70}O_{14}$ 822 berechnet.

Ich führte eine Anzahl Mol. Gewichtsbestimmungen nach Rast mit Kampher als Lösungsmittel aus. Die Werte von 7 Bestimmungen waren folgende: M = 698, 746, 728, 682, 827, 784, 762.

Mittelwert 747 ($\pm 5\%$), ber. für $C_{42}H_{66}O_{13}$: 778.

C. Titrationen.

Auch durch Titration war es gut möglich über die Molekülgröße des Digitoxins Aufschluß zu erhalten. Durch Behandeln des Digitoxins mit überschüssiger alkoholischer KOH in der Hitze wird der Lactonring unter Bildung des K Salzes der entsprechenden Säure aufgespalten, wobei für 1 Grammäquivalent Digitoxin 1 Grammol KOH verbraucht wird. Es entsteht also das K Salz einer einbasischen Säure. Das unverbrauchte KOH wird mit HCl unter Verwendung von Phenolphtalein als Indikator zurücktitriert. Auf diese Weise erhielt ich als Äquivalentgewicht folgende Werte: 697, 732, 694.

Mittel: gef. 708 ($\pm$ 1,25%) ber. 778.

D. Spaltungsergebnisse.

Einen wichtigen Aufschluß über die Molekülgröße bzw. Formel des Digitoxins erhält man aus dem Gewichtsverhältnis $\frac{\text{Genin}}{\text{Digitoxin}}$. Die von Cloetta angegebene Spaltung des Glykosides verläuft quantitativ, sodaß die prozentuale Ausbeute an Genin über die für Digitoxin in Frage kommenden Formeln Wichtiges aussagen kann.

Nach der Spaltungsgleichung von Kiliani gibt das Genin eine theoretische Ausbeute von 56,43%. Kiliani macht die Angabe, daß er aus 10 g Digitoxin 4,92 g Genin er-

[1]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 88, 239 (1920).

halten habe, später 41,2% [1]). Kraft hat aus 1 g Digitoxin ca. 0,6 g Zuckersyrup, also ca. 0,4 g Genin erhalten. Kiliani hat also nie die nach seiner Theorie berechnete Ausbeute erreicht. Anders liegen die Verhältnisse bei Cloetta. Er findet im Durchschnitt:

46,9% Genin, 35,8% Digitoxose, 24,1% Öl.

ber.: 47,21% Genin.

Nach Kiliani berechnen sich auf

100 Teile Digitoxin 105,6 Teile Spaltstücke

nach Cloetta: 100 Teile Digitoxin 103,8 Teile Spaltstücke.

Wird für das Digitoxin die Formel $C_{42}H_{66}O_{13}$ aufgestellt, so würden 100 Teile Digitoxin 106,9 Teile Spaltstücke liefern. Cloetta hat selbst gefunden: 106,8 Teile Spaltstücke.

Merkwürdigerweise hat Cloetta selbst für das Verhältnis Digitoxigenin: Digitoxin 49,6% gefunden. Da alle Spaltstücke außer dem Genin wasserlöslich sind, ist es nicht gut verständlich, woher ein Mehr von über 2% Genin herkommen soll, wenn man dem Digitoxin nicht eine andere Formel zuerteilt.

Bei einer Anzahl Spaltungen, die ich vorgenommen habe, habe ich an Genin folgende Mengen erhalten:

48,9% – 45,3% – 49% – 49,15%.

Von diesen Ergebnissen ist das letzte das Zuverlässigste.

Es berechnet sich: $\frac{C_{24}H_{36}O_4}{C_{44}H_{70}O_{14}} = 47{,}21\%$

$\frac{C_{24}H_{36}O_4}{C_{42}H_{66}O_{13}} = 49{,}85\%$

Der gefundene Wert paßt also besser auf eine Digitoxinformel $C_{42}H_{66}O_{13}$.

Legt man einer Berechnung der Molekülgröße des Digitoxins die Spaltungsgleichung von Kiliani zu Grunde, so kommt man zu Werten, die mit der quantitativen Bestimmung der Spaltstücke unvereinbar sind, sodaß die Formel $C_{34}H_{54}O_{11}$ oder eine abgeänderte Formel $C_{36}H_{58}O_{11}$,

[1]) Kiliani, Arch. Pharm. 251, 573 (1913).

die das Geninmolekül nach Cloetta enthalten würde, unzutreffend sein müssen.

E. Methylierung und Methoxylbestimmung.

Endlich ist noch denkbar zu einer Feststellung der Formel für Digitoxin zu kommen, wenn man nach Aufspaltung des Lactons zur Säure und Methylierung derselben eine OCH_3 Bestimmung vornimmt, die bei verschiedener Molekülgröße des Digitoxins verschiedene Werte geben muß. Die hierbei in Frage kommenden Werte liegen jedoch nicht weit genug auseinander um über C_{44} oder C_{42} entscheiden zu können.

Nach Kilianis Digitoxinformel muß ein

Digitoxinsäuremethylester $C_{35}H_{58}O_{13}$ 4,63% OCH_3,
nach Cloetta: „ $C_{45}H_{74}O_{15}$ 3,63% OCH_3,
nach meiner Formel: „ $C_{43}H_{70}O_{14}$ 3,82% OCH_3
enthalten. Es ist also keine genügende Differenz zwischen den in Frage kommenden Werten vorhanden.

Bei einem Versuche wurden 3, 12% OCH_3 gefunden.

Cloetta hat sich zu seiner Formel führen lassen einmal durch das Verhalten des Digitoxins beim trockenen Erhitzen im Hochvakuum, wobei ein Spaltstück $C_8H_{14}O_4$, Schmp. 116° entstehen soll, das keine Zuckerreaktion zeigt. Die Entstehung dieses Spaltstückes ist sehr ähnlich der des Laevoglucosans beim trocknen Erhitzen ein Hochvakuum aus β-Glykosiden nach Pictet. Ich vermute daher, daß es sich um Anhydrodigitoxose $C_6H_{10}O_3$ handelt.

Die von Cloetta gefundenen Analysenwerte passen besser auf $C_6H_{10}O_3$ als auf $C_8H_{14}O_4$.

gef.: 55,65% C, 7,98% H M = 121 (Wasser)
173 (Eisessig)
ber.: $C_8H_{14}O_4$: 55,15% C, 8,10% H M = 174
$C_6H_{10}O_3$: 55,37% C, 7,75% H M = 130

Das Spaltstück, das ich im Hochvakuum aus Digitoxin erhielt, hatte ebenfalls den Schmp. 116° und gab bei der Verbrennung

55,67% C 8,03% H,

während als Mol. Gewicht mit Kampher die Werte 168, 155, 159, 177, 151, 152, als Mittelwert 160 gefunden wurde.

Das „Öl" $C_8H_{14}O_4$, das bei der hydrolytischen Spaltung entsteht, steht nach Cloetta dem sublimierten Spaltstück $C_8H_{14}O_4$ chemisch sehr nahe und soll aus diesem beim Behandeln mit Säuren gewonnen werden. Dieses Öl ist vermutlich ein Umwandlungsprodukt der Digitoxose und enthält neben Zersetzungsprodukten das Äthylglykosid der Digitoxose von der Zusammensetzung $C_8H_{16}O_4$. Den Nachweis von Äthoxyl in dieser Substanz konnte ich erbringen.

Unter Zugrundelegung einer kritischen Betrachtung der wertvollen Arbeiten Cloettas, verbunden mit den in dieser Arbeit enthaltenen Ergebnissen über die Formel des Digitoxins, wäre zu sagen, daß ein wichtiger Grund für Cloettas Formel $C_{44}H_{70}O_{14}$ spricht, daß aber eine Anzahl Untersuchungen besser auf eine Formel $C_{42}H_{66}O_{13}$ passen.

II. Der Abbau des Digitoxins zum Lacton $C_{24}H_{38}O$.

Von großem Werte war es zu untersuchen, welcher Zusammenhang zwischen den einzelnen Glykosiden der Digitalis purpurea bestehen. Um dieser Frage näher zu kommen, ist von Windaus und Bandte[1]) ein Samenglykosid, das Digitalinum verum, ferner von Windaus und Schwarte[2]) ein Blätterglykosid, Gitoxin, zu einem möglichst einfachen Stoff, zu einem Lacton, das nur 2 O Atome enthält, abgebaut worden. Hierbei hat sich herausgestellt, daß beim systematischen Abbau von Digitalinum verum und Gitoxin chemisch identische Stoffe entstehen[2]). In gleicher Weise habe ich versucht, das Digitoxin ebenfalls in das gleiche Lacton überzuführen.

Der erste Weg, auf dem auch der Abbau des Digitalins sowie des Gitoxins vorgenommen wurde, war kurz folgender:

---

[1]) Windaus u. Bandte B. 56, 2004 (1923). Bandte Diss. Göttg. 1923.
[2]) Schwarte, Diss. Göttg. 1925.

1. Spaltung des Glykosids zu Genin und Zucker.
2. evtl. weitere Wasserabspaltung aus dem Genin zum ungesättigten Anhydrogenin.
3. katalytische Hydrierung der Doppelbindungen zum gesättigten sekundären Alkohol.
4. Oxydation des sekundären Alkohols zum Keton.
5. Reduktion der CO Gruppe zu CH_2 nach Clemmensen.

Die zwischen dem Digitalinum verum, dem Gitoxin und Digitoxin beruhende Verwandschaft kommt in den Geninen deutlich zum Ausdruck[1]). Aus Digitalinum verum erhält man ein einfach ungesättigtes Trioxylacton $C_{24}H_{36}O_5$, das 2 Mole H_2O abspaltet und dabei in ein dreifach ungesättigtes Monooxylacton $C_{24}H_{32}O_2$, Digitaligenin, übergeht. Aus Gitoxin entsteht bei der Hydrolyse das Genin $C_{24}H_{36}O_5$, ebenfalls ein einfach ungesättigtes Trioxylacton, das 2 Mole H_2O abspalten kann und dabei in ein dreifach ungesättigtes Monooxylacton $C_{24}H_{32}O_3$ übergeht. Das Digitoxin liefert bei der Spaltung das einfach ungesättigte Dioxylacton Digitoxigenin $C_{24}H_{36}O_4$, aus dem ein Molekül Wasser abgespalten werden kann unter Bildung des zweifach ungesättigten Monooxylactons Anhydrodigitoxigenin $C_{24}H_{34}O_3$.

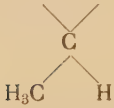
Werden die Anhydrogenine von Digitalinum verum und Gitoxin der katalytischen Hydrierung unterworfen, so werden von beiden 3 Mole Wasserstoff aufgenommen unter Bildung der entsprechenden gesättigten Oxylactone $C_{24}H_{38}O_3$, die nach Windaus und Schwarte identische Stoffe sind. Auch die aus den Alkoholen erhaltenen Ketone und Lactone erwiesen sich als identisch.

Die analog ausgeführte Untersuchung beim Anhydrodigitoxigenin ergab, daß bei der katalytischen Hydrierung 2 Mole Wasserstoff aufgenommen werden unter Bildung des Tetrahydro-Anhydrodigitoxigenins $C_{24}H_{38}O_3$ vom Schmp. 147°, eines Monooxylactons mit sekundärer Alkoholgruppe, das jedoch nicht mit dem aus Digitaligenin und Dianhydro-

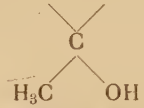
[1]) Windaus, Nachr. d. Ges. d. Wiss. zu Göttg. 1924 S. 237.

gitoxigenin erhaltenen Alkohol $C_{24}H_{38}O_3$ identisch sondern vermutlich stereoisomer ist. Auch die Oxydation des Alkohols mit CrO_3 führte zu einem isomeren Keton $C_{24}H_{36}O_3$ vom Schmp. 241°, das nicht mit dem aus Hexahydrodigitaligenin erhaltenen Keton identisch ist, dessen Schmp. 205° beträgt. Durch Reduktion des Ketons nach Clemmensen erhielt ich das gesättigte Lacton $C_{24}H_{38}O_2$ vom Schmp. 181°, das ebenfalls ein Isomeres des Lactons $C_{24}H_{38}O_2$ aus Hexahydrodigitaligenon vom Schmp. 168° ist.

Nach Windaus[1]) erscheint es nicht ausgeschlossen, daß die ursprünglichen Aglykone auch sterisch identisch sind und die sterische Verschiedenheit erst im Laufe der chemischen Umsetzungen künstlich erfolgt. Es ist sehr gut denkbar, daß beim Digitaligenin der über die ungesättigte Verbindung erfolgende Ersatz der Hydroxylgruppe durch Wasserstoff zu einer sterischen Umlagerung führt, während die Konfiguration des Digitoxigenin im Laufe der chemischen Umsetzungen unverändert bleibt.

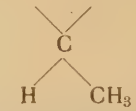


Anordnung im Digitoxigenin und im Lacton $C_{24}H_{38}O_2$



Aglykon des Digitalinum verum

Digitaligenin



Lacton $C_{24}H_{38}O_2$ aus Digitaligenin

Es kann sich auch um Stellungsisomerie handeln. Vielleicht steht in einem Falle das Lacton in γ, im andern Falle in δ Stellung, während die räumliche Anordnung in beiden Fällen dieselbe ist.

Der Abbau des Digitoxigenins zum Lacton $C_{24}H_{38}O_2$ ist auch auf einem andern Wege möglich und durchgeführt worden, jedoch ist er nicht so sicher und genau. Anstatt zuerst die katalytische Hydrierung vorzunehmen und daran anschließend die Oxydation, habe ich versucht, das ungesättigte Anhydrodigitoxigenin zuerst zu oxydieren zu

[1]) Windaus, Nachr. d. Ges. d. Wiss. zu Göttg. 1924, 231.

einem zweifach ungesättigten Oxolacton, dem Toxigenon und diesen Stoff zu hydrieren, wobei schließlich das gesättigte Keton $C_{24}H_{36}O_3$ wieder entstehen mußte, vorausgesetzt, daß die CO Gruppe nicht zu CHOH reduziert wurde. Die Schwierigkeiten auf diesem Wege lagen beim Toxigenon, das in seinen Analysen nicht die erwarteten Werte gab. So kam es auch, daß das gesättigte Keton $C_{24}H_{36}O_3$ nicht so glatt entstand, sondern bereits 10^0 niedriger bei 231^0 schmolz. Der Mischschmp. jedoch mit dem Keton Schmp. 241^0 gab keine Erniedrigung. Durch Reduktion nach Clemmensen konnte das Lacton $C_{24}H_{38}O_2$ dargestellt werden.

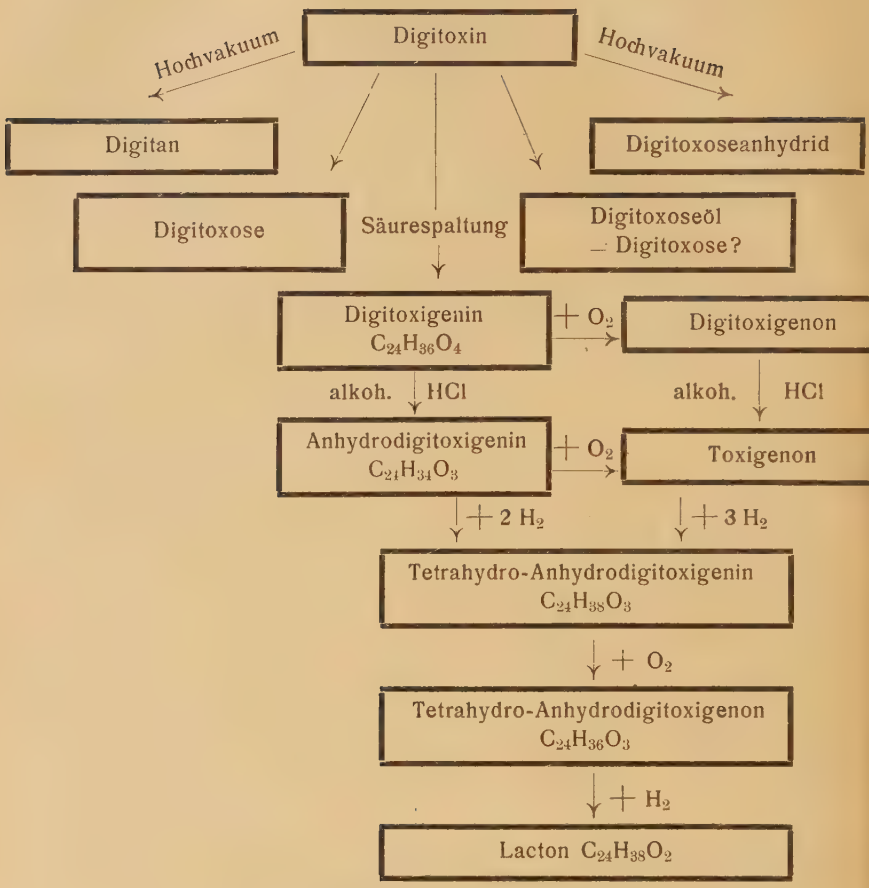
Ein dritter Weg, der zu dem gesuchten Lacton $C_{24}H_{38}O_2$ führen konnte, wurde eingeschlagen, indem ich als Ausgangsubstanz das Oxydationsprodukt des Digitoxigenins, das Digitoxigenon vom Schmp. 199^0 wählte. Nach Kiliani[1]) spaltet das Digitoxigenon (Schmp. 185^0) beim Behandeln mit alkohol. HCl in der Wärme ein Molekül Wasser ab und geht dabei in das Anhydrodigitoxigenon oder Toxigenon über. Diesen Versuch habe ich wiederholt und konnte bestätigen, daß dabei ein dem Toxigenon identisches Produkt mit unscharfen Schmp. $265-270^0$ entsteht. Das Toxigenon wurde nach Willstätter der katalytischen Hydrierung unterworfen und nahm 3 Mole Wasserstoff auf. 2 Mole des aufgenommenen H_2 entfallen auf die Absättigung der beiden Doppelbindungen, ein Mol auf die Reduktion der CO Gruppe zu CHOH. Der nur sehr geringen zur Verfügung stehenden Substanzmengen wegen mußten weitere Versuche unterbleiben. Unter Berücksichtigung der übrigen Versuchsergebnisse darf man wohl sagen, daß man auch vom Digitoxigenon aus über das Toxigenon, Hydrierung zum gesättigten Keton und Reduktion desselben nach Clemmensen zu dem Lacton $C_{24}H_{38}O_2$ kommen kann.

Der bequemste und sicherste Weg dazu ist der erste Weg.

---

[1]) Kiliani, B. **51**, 1613 (1898).

Übersicht:



III. Zur Kenntnis der dargestellten Substanzen.

1. Digitoxin.

Neben dem Gitoxin enthalten die Blätter der Digitalis purpurea in der Hauptsache das Digitoxin. Man gewinnt das Digitoxin, wenn man getrocknete und gepulverte Digitalisblätter der Extraktion unterwirft. Zunächst lassen sich nach Straub durch erschöpfende Behandlung der Digitalis-

blätter mit kaltem Wasser etwa $^2/_3$ der wirksamen Bestandteile gewinnen. In diesen wässerigen Extrakt geht das sog. Digitaleïn, ferner ein Stoff, der bei der weiteren Reindarstellung in das in allen Lösungsmitteln sehr schwer lösliche Gitoxin übergeht.

Bei weiterer Extraktion der Blätter mit verdünntem Alkohol und Behandlung mit Bleiessig erhält man hellgelbe Lösungen, die das Digitoxin [1]) enthalten. Durch Einengen der Lösungen, Behandeln mit Äther, Eindunstung der Ätherextrakte, weiterer Reinigung durch Lösen in Chloroform mit wiederholter Fällung durch Petroläther erhält man ein Material, das in der Hauptsache Digitoxin enthält.

Das mir zur Verfügung gestellte Material habe ich in Choroform gelöst, in dem das Digitoxin im Gegensatz zum Gitoxin löslich ist. Das Material war 1. kristall. Digitoxin von E. Merck, das von der Notgemeinschaft zur Verfügung gestellt war, 2. rohe Digitalisblätterglykoside, die uns von verschiedenen Firmen zum Geschenk gemacht worden waren. Da die Darstellung des mir zur Verfügung gestellten Materials unbekannt war, war es nicht ausgeschlossen, daß es noch weitgehend durch Gitoxin verunreinigt war. Die Behandlung mit Chloroform, das sich dabei tiefrot färbte, zeigte, daß dies der Fall war, denn es blieb stets bei der erstmaligen Behandlung mit Chloroform eine reichliche Menge ungelöst zurück. Nur ein von der Fa. Merck-Darmstadt geliefertes „kristallisiertes Digitoxin" zeigte dabei völlige und leichte Löslichkeit. Der $CHCl_3$ lösliche Teil wurde nach Kiliani [2]) zur Trennung von Gitoxin und Digitaleïn mit dem gleichen Volumen Äther ausgefällt und das Fällungsprodukt aus heißem Alkohol umkristallisiert. Eine Probe davon mit Bleiessig versetzt, zeigte nur in einem Falle, daß eine Reinigung der Substanz mit Bleiessig notwendig war. Durch Zusatz von Tierkohle war eine weitgehende Entfärbung der meist gelben, oft stark dunkel ge-

[1]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **88**, 239 (1920).
[2]) Kiliani, Arch. Pharm. **251**, 562 (1913).

färbten Lösungen möglich. Je nach der Reinheit des verarbeiteten Materials zeigte es sich, daß auch bei der Reinigung durch Alkohol ein schwerlöslicher Rückstand von Gitoxin blieb, der auch in Chloroform schwer löslich war und entfernt wurde. Das so erhaltene Material war meistens jetzt bereits rein weiß oder nur noch schwach gefärbt. Dieser eigenartigen Erscheinung zufolge, daß chloroformlösliche Substanz teilweise $CHCl_3$ unlöslich wird, war nunmehr in den meisten Fällen noch eine gründliche Reinigung des Materials durch Lösen in Chloroform, Verdampfung des Lösungsmiftels, Wiederaufnahme mit derselben Menge Lösungsmittel usw. notwendig, bis es sich nach zwei-, mitunter nach 4 – 6facher Wiederholung des Verfahrens zeigte, daß alle Substanz chloroformlöslich war. Löslichkeitsbestimmungen von gereinigtem Digitoxin in $CHCl_3$ ergaben die Löslichkeit 1 : 10 bei gewöhnlicher Temperatur. Zuletzt wurde dann stets noch einmal aus neutralem Essigester umkristallisiert, in dem das Digitoxin nach meinen Versuchsergebnissen bei gewöhnlicher Temperatur etwa 1 : 400 löslich ist. Bei dieser Reinigungsmethode erhielt ich Präparate, deren Schmp. immer dicht bei dem von Cloetta angegebenen Schmp. 253 lagen. In einem Falle hatte ich ein Digitoxin vom Schmp. 260° erhalten. Durchschnittlich zeigten die gereinigten Präparate, aus Essigester umkristallisiert, Schmelzpunkte zwischen 248 – 253°. Die Angabe Cloettas, daß die Schmp. des Digitoxins starken Schwankungen unterworfen sind, konnte ich bestätigen. Bei der Reingewinnung der Substanz zeigte sich, welchen Einfluß die Wahl des Lösungsmittels auf den Schmp. hat. Fraktionen, deren Schmp. z. B. bei 210 – 220° lagen, hatten nach Umkristallisation aus Essigester den Schmp. 250 – 255°. Bei noch nicht genügend reinem Material trat auch nach nochmaliger Umkristallisation aus Alkohol oder Chloroform eine Veränderung des Schmp. ein, die oft recht beträchtlich war. Beispielsweise sank der Schmp. einer Fraktion von 236 38° bei Chloroform als Lösungsmittel auf 209°. Auf-

fallend war z. B., daß reines Digitoxin, Schmp. 255° durch Umkristallisation am Alkohol lufttrocken den Schmp. 228° hatte, vermutlich durch Bindung von Kristallösungsmittel. Es zeigte sich, daß auch analysenreine Substanz noch Schwankungen im Schmp. unterworfen war. Das reine, in charakteristisch, rechteckigen, farblosen Tafeln kristallisierende Digitoxin ergab folgende Schmp.: aus Essigester 255–56°, CH_3OH + aq: 248 – 49°, Benzol: 255°, Aceton + aq: 255°, Chloroform nach mehrmaliger Behandlung: 255/57°, lufttrocken aus C_2H_5OH + aq: 230–35°. Das Digitoxin zeigte eine gute Löslichkeit in Chloroform. Manche Präparate gingen erst beim Zerdrücken mit einem Pistill glatt in Lösung, während sie vorher lange Zeit in Klumpen ungelöst blieben. Das Digitoxin ist ferner gut löslich in Alkohol, Aceton und Eisessig, schwer löslich in Essigester, Benzol, kaum lösl. in Äther, unl. in Wasser.

Bei der Behandlung des Digitoxins mit alkoholischer KOH in der Hitze, wird der Lactonring aufgespalten und man erhält beim vors. Ansäuern der Lösung die freie

Digitoxinsäure,

die, aus Essigester und Petroläther gewonnen, zunächst als gallertige Masse, bei langsamen Verdunsten des Lösungsmittels in mikroskopischen kleinen Nadelbüscheln mit unscharfen Schmp. 175—180° erscheint. Sie bildet unlösliche gallertige Niederschläge mit NaOH und ist auch in Sodalösung unlöslich, doch im Gegensatz zum Lacton schwer löslich in Chloroform und relativ leicht löslich in Essigester. Auch bei der Säure war beim Trocknen über P_2O_5 bei 118° im Vakuum eine Gewichtsabnahme von 2 – 2½% feststellbar. Aus der Säure wurde durch Veresterung mit Diazomethan der

Digitoxinsäuremethylester

gewonnen. Er bildet mikroskopische kleine Nadelbüschel vom Schmp. 202° und ist in Chloroform im Gegensatz zur

Säure löslich, ferner in Alkohol, Essigester. Er scheint jedoch wenig beständig zu sein.

Ein charakteristisches Merkmal für das Digitoxigenin ist seine Überführung in

Anhydrodigitoxigenin

vom Schmp. 183°. Kiliani[1]) gewann aus Digitoxigenin mit „Spaltungssäure", einer 50% alkoh. Lösung, die 2% HCl enthielt, ein Produkt vom Schmp. 175°, das weder in Analyse noch Mol.-Gewicht und Drehung einen Unterschied gegenüber dem Ausgangsmaterial besitzen sollte und dem er die Formel $C_{22}H_{32}O_4$ gab. Nach dem Schmp. war diese Verbindung das Anhydrodigitoxigenin Cloettas. Man gewinnt es am besten nach den Angaben Cloettas[2]) durch Spaltung des Glykosides bei gewöhnlicher Temperatur mit verd. HCl und Spaltung des Genins durch Kochen mit alkoholischer HCl. Nur das Digitoxin liefert hierbei ein Produkt vom Schmp. 183°, während das aus Gitoxin mit HCl entstehende Dianhydrogitoxigenin[3]) den Schmp. 209° hat. Nach Cloetta hat das Anhydrodigitoxigenin die Formel $C_{24}H_{34}O_3$[2]), die in den weiteren Abbauprodukten bestätigt worden ist.

Verschiedene Präparate, die uns von Prof. Kiliani zur Verfügung gestellt waren und auf Anhydrogenin hin untersucht wurden, ergaben nicht den gewünschten Schmp. 183°, sondern blieben z. T. unverändert bei der Einwirkung heißer alkoholischer HCl. Ein solches Präparat z. B., das in prächtigen, langen, farblosen Nadeln kristallisiert mit dem Schmp. 223°, blieb unverändert. Eine Elementaranalyse dieser Substanz gab merkwürdigerweise die auf Anhydrodigitoxigenin Schmp. 183° passenden Werte. Dieses „β-Anhydrodigitoxigenin" ist in Essigester viel schwerer lösl. als das Anhydrogenin Schmp. 183°.

[1]) Kiliani, B. **53**, 246 (1920).
[2]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **88**, 239 (1920).
[3]) Schwarte, Diss. Göttg. 1925.

Bei einer späteren Verarbeitung von Merckschen Glykosid auf Anhydrogenin schieden sich neben dem gewünschten Stoff vom Schmp. 183° noch lange Klötze vom Schmp. 218° ab, vermutlich identisch mit dem β-Anhydrogenin. Auch einige andere Präparate von Prof. Kiliani ergaben nach Behandlung mit heißer alkoholischer HCl Schmelzpunkte zwischen 190—200°. Vielleicht waren es Gemische mit Gitoxigenin oder Dianhydrogitoxigenin, die nicht weiter untersucht wurden.

Der Versuch, auch aus Acetyldigitoxigenin vom Schmp. 211°[1]) durch Verseifung der Acetylgruppen mit alkoh. HCl das Anhydrodigitoxigenin zu erhalten, gelang. Die Verseifung und Spaltung tritt ein, wenn man nach den Angaben Cloettas zur Darstellung von Anhydrogenin aus dem Genin arbeitet. Die erhaltene Substanz schmolz bei 182°.

Auch versuchte ich aus dem dixgeninsauren Na von der Zusammensetzung $C_{24}H_{37}O_5\ Na$[2]), einem weißen kristallinischen Pulver mit sehr unscharfem Schmp. zwischen 235—270°, das von Prof. Kiliani überlassen war, das Anhydrodigitoxigenin zu gewinnen. Die Spaltung wurde nach Cloetta vorgenommen. Hierbei entstand jedoch kein Anhydrodigitoxigenin, wenn auch eine Einwirkung stattgefunden hatte. Dies zeigte sich 1. am Mischschmelzpunkt, bei dem Depression eintrat. Das Reaktionsprodukt schmolz zwischen 230—248°. Mischschmp. lag bei 225—28°. 2. bei geringer Erwärmung mit verd. NaOH war das Ausgangsprodukt ohne Rückstand löslich, während das Reaktionsprodukt darin unlöslich war.

Durch Oxydation des Digitoxigenins mit CrO_3 in Eisessig erhielt Kiliani[3]) das bei 185° schmelzende

Digitoxigenon,

dem er auf Grund seiner Analysen eine Formel $C_{19}H_{26}O_4$ zuerteilte. Er fand als Mittelwert aus zwei Analysen:

[1]) Kiliani, B. **53**, 240 (1920).
[2]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm, **88**, 239 (1920).
[3]) Kiliani, B. **51**, 1613 (1918).

71,32% C 8,15% H ber. für $C_{19}H_{26}O_4$: 71,66% C 8,25% H. Das mir zur Verfügung gestellte und gereinigte Material schmolz 14° höher als das von Kiliani, und wich in den Analysenwerten stark von denen Kilianis ab. Eine Analyse ergab die Werte: 73,59% C und 8,87% H.

berechnet: 74,57% C 8,87% H auf $C_{24}H_{34}O_4$.

Die gefundenen C und H Werte bleiben also hinter den theoretischen zurück.

Wird das Digitoxigenin nach Kiliani in der Wärme mit alkohol. HCl behandelt, so geht es unter Abspaltung von 1 Mol. H_2O in das Anhydrodigitoxigenon oder

Toxigenon

über. DiesenStoff hat zuerst Kiliani[1]) beschrieben und ihm die Formel $C_{19}H_{26}O_4 - H_2O = C_{19}H_{24}O_3$ gegeben. Er gewann das Toxigenin auf verschiedenen Wegen. Zuerst stellte er es durch Oxydation mit CrO_3 aus Anhydrodigitoxigenin[1]) in 60% Ausbeute her und erhielt einen Stoff, der sich bei 220° veränderte, aber selbst bei 250° noch nicht geschmolzen war. Kiliani glaubt ferner Toxigenon aus Digitaligenin durch Oxydation mit CrO_3 erhalten zu haben, allerdings in Ausbeute von nur ca. 10%.[1]) Schließlich stellte er es aus dem Digitoxigenon dar und erhielt einen Schmp. 260°. Die Analysen von Kiliani für Toxigenon sind folgende:

1. Toxigenon aus Anhydrodigitoxigenin: 76,02% C 8,26% H
2. „ „ Digitaligenin: 76,66 „ „ 8,84 „ „
3. „ „ Digitoxigenin: 75,81 „ „ 7,95 „ „

ber. für $C_{19}H_{24}O_3$ 75,96 „ „ 8,05 „ „

Zu den von Kiliani erhaltenen Ergebnissen ist zu sagen, daß Toxigenon wahrscheinlich nicht aus zwei so verschiedenen Substanzen wie Anhydrodigitoxigenin, einer zweifach ungesättigten Verbindung und dem dreifach ungesättigten Digitaligenin entstehen kann. Ferner muß eine Formel C_{19} abgelehnt werden, da der Ausgangsstoff C_{24} ist und aus dem Toxigenin das Lacton $C_{24}H_{38}O_2$ von mir dargestellt

[1]) Kiliani, B. 31 2459 (1898).

worden ist. Für das Toxigenon sollte man eine Formel $C_{24}H_{32}O_3$ mit 78,21% C und 8,71% H erwarten. Auch meine Analysenergebnisse waren mit den berechneten Werten nicht übereinstimmend. Als Toxigenon erhielt ich eine Substanz, gut kristallisiert, von schwach gelblicher Farbe mit dem Schmp. 272°, 1. durch Oxydation von Anhydrogenin in 57% Ausbeute, 2. aus Digitoxigenon. Die nach 1. gewonnenen Substanzen ergaben folgende Analysen:

I. 75,47	75,44% C	8,79,	8,61% H
Mittel:	75,46% C		8,70% H
II.	72,81% C		8,54% H.

Molekulargew.-Best. nach Rast ergab M = 353, 356, ber. M = 368 für $C_{24}H_{32}O_3$, M = 300 für $C_{19}H_{24}O_3$.

Es kann sich nach diesem Ergebnis nicht um einheitliche Substanzen handeln. So ging beim Ausschütteln der Mutterlaugen mit Chloroform und Waschen des Extraktes mit verd. Sodalösung in diese ein geringer Anteil herein, der beim Ansäuern als milchige Trübung wieder ausfiel. Bei weiterer Behandlung dieses Niederschlages entstanden jedoch nur tiefbraun gefärbte amorphe Zersetzungsprodukte, die nicht weiter untersucht wurden. Es bilden sich bei der Oxydation vielleicht Gemische, die neben dem erwarteten Keton $C_{24}H_{32}O_3$ noch O reichere Substanzen enthalten wie $C_{24}H_{32}O_4$ oder $C_{24}H_{32}O_5$ u. a.

Die gefundenen Analysen passen auf Stoffe ganz anderer Zusammensetzung. Auf Analyse I z. B. berechnet sich eine Formel $C_{19}H_{26}O_3$ mit 75,45% C und 8,67% H. Auf Analyse II würde passen $C_{21}H_{29}O_4$ mit 73,00% C und 8,46% H.

Das Toxigenon wie das Anhydrodigitoxigenin geht bei der katalytischen Hydrierung glatt in

Tetrahydro-Anhydrodigitoxigenin

vom Schmp. 147° über, aus Toxigenon unter Aufnahme von 3 Mol, aus Anhydrogenin unter Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff. Aus der Analyse berechnet sich für den Stoff

die Formel $C_{24}H_{38}O_3$. Das Produkt rein zu erfassen machte bei einer Wiederholung der Versuche unerwartete Schwierigkeiten, da der Schmp. beim Umkristallisieren nicht konstant wurde. Er lag etwa bei 163°. Diesen Schmp. erhielt ich auch beim Hydrieren des Toxigenons. Die Vermutung, daß bei der Hydrierung eine partielle Acetylierung nebenhergegangen war, bestätigte sich nicht: das Behandeln der Substanz in der Hitze mit alkoh. KOH, sodann mit alkoh. HCl änderte am Schmp. nichts. Auch die Reinigung über das Keton durch Oxydation mit CrO_3 und Reduktion mit Pt Mohr in Wasserstoffatmosphäre führte zu keinem einwandfreien Ergebnis.

Das Oxydationsprodukt des Alkohols, das

Tetrahydro-Anhydrodigitoxigenon,

hat die Zusammensetzung $C_{24}H_{36}O_3$. Es läßt sich leicht in reiner Form gewinnen und kristallisiert in schönen farblosen Tafeln vom Schmp. 241°.

Aus dem Keton wird in der bekannten Weise das

Oxim des Ketons

zur weiteren Charakterisierung des Ketons erhalten, eine wenig gut kristallisierende Substanz vom Schmp. 217°.

Durch Reduktion mit Zinkamalgam in Eisessiglösung erhält man aus dem Keton das

Lacton

von der Zusammensetzung $C_{24}H_{38}O_2$. Bei einer Reduktion nach Clemmensen wurde ein Lacton isoliert, das mehrfach umkristallisiert und im Hochvakuum destilliert den Schmp. 153° aufwies, während bei den andern Reduktionen neben der Fraktion vom Schmp. 153° eine solche mit dem Schmp 178–180° isoliert werden konnte. Die Fraktion 153° gab richtige Analysenwerte, dagegen nicht die Fraktion 178–180°, deren Analyse auf den Alkohol stimmte, der als Zwischenprodukt entstanden sein konnte. Die beiden Fraktionen wurden zur weiteren Reinigung nochmal oxydiert

mit CrO_3 und einer zweiten Clemmensen-Reduktion unterworfen. Die Fraktion 178 – 180° war unverändert geblieben, auch die Fraktion 153° zeigte fast gleichen Schmp., jedoch konnte aus ihr durch Behandeln mit Äther, in der sie bei weiterer Reinigung stets schwerer löslich wurde, fast die gesamte Menge mit dem Schmp. 180° erhalten werden. Das Lacton destilliert im Hochvakuum unzersetzt und ist in reinem Zustand eine sehr schön, in farblosen wasserklaren Prismen kristallisierende Substanz vom Schmp. 181°.

Farbreaktionen:

Kellersche Reaktion: Durch Lösen einiger kleiner Körnchen Substanz in etwas eisenhaltigen Eisessig und Unterschichtung mit konz. H_2SO_4 entsteht an der Berührungszone und in der Eisessigschicht eine charakteristische Färbung.

Digitoxin: zuerst brauner Ring, dann Blau-Blaugrünfärbung des Eisessigs.

Digitan: wie Digitoxin.

Digitoxigenin: gelbbrauner Ring, dann Grünfärbung des Eisessigs.

Digitoxose: wie Digitoxin, jedoch intensiver.

Anhydrodigitoxigenin: zuerst gelb, dann dunkelrotkaffeebraun im Eisesig.

Alkohol $C_{24}H_{38}O_3$: –

Keton $C_{24}H_{36}O_3$: –

Lacton $C_{24}H_{38}O_2$: –

Toxigenon: –

Experimenteller Teil.

1. Reindarstellung von Digitoxin.

1 Teil Rohmaterial, das mir in sehr verschiedenem Reinheitsgrad zur Verfügung stand, z. T. als graugefärbtes, gekörntes Pulver, z. T. als gelb gefärbte, feinpulvrige und stäubende Substanz oder als weißes, in kleinen Schuppen kristallisiertes Produkt, wurde in jedem Falle zunächst mit etwa der 15—20 fachen Menge Chloroform behandelt, wobei die Substanz zum größeren Teil unter intensiver Rot-Rotbraunfärbung des Lösungsmittels in Lösung ging. Vom ungelösten Anteil, der auch, je nach der Art des verarbeiteten Produktes sehr verschieden aussah, oft als feine, dunkelfarbige Suspension in der Lösung schwebend, die nur sehr schlecht und langsam filtrierbar war, mitunter als weißer zusammengeballter Niederschlag auf der Lösung schwimmend, wurde abfiltriert. Die Menge des Ungelösten schwankte zwischen 0—25% des Ausgangsmaterials. Die Chloroformlösung wurde dann im Vakuum bis zur Trocknis eingedampft, wobei ein meist weißer-schwach gelblicher Rückstand zurückblieb. Später, vor allem bei reinerem Material wurde die Chloroformlösung mit dem gleichen Volum Äther versetzt, wobei ein weißer kristallinischer Niederschlag entstand, der abgesaugt wurde. Nunmehr erfolgte Umkristallisation aus Methylalkohol, in dem der Stoff gut löslich war. Zu beachten ist, daß die Lösungsmittel nicht sauer reagieren dürfen, da sonst leicht eine Spaltung des Glykosides eintreten kann. Eine Probe von 20 cm^3 der Lösung wurde mit 5 cm^3 Bleiacetat versetzt. Entstand nach einigen Stehenlassen ein Niederschlag, so wurde die gesamte Lösung in gleicher Weise behandelt, zwei Stunden stehengelassen,

darauf durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in der Wärme entbleit und das ausgefällte PbS gründlich mit warmen Alkohol ausgewaschen. Die gesamte hellgelbgefärbte, alkoholische Lösung wurde im Vakuum eingeengt und mit Chloroform gut ausgeschüttelt unter Zusatz von etwas NH_3. Die mit entwässerten Na_2SO_4 getrocknete, gelbgefärbte Chloroformlösung wurde wieder zur Trocknis eingedampft und nochmal aus Alkohol (1 Teil + 25 Teile Alkohol) mit Tierkohle umkristallisiert und filtriert. Das heiße Filtrat, ein wenig hellgelb gefärbt, wurde mit ca. 60° warmen Wasser solange versetzt, bis Trübung entstand und dann stehen gelassen. In der Kälte fiel ein schöner, dicker, weißer, kristallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt, mit 10% Alkohol ausgewaschen und gepreßt wurde. Aus der Mutterlauge wurden durch Verdampfen im Vakuum noch weitere Fraktionen gewonnen. Zeigte sich bei den so erhaltenen Fraktionen völlige Löslichkeit in Chloroform, so wurden sie gleich aus viel Essigester nochmals umkristallisiert, wobei der Essigester farblos blieb, andernfalls erst nach mehrmaligen Lösen und Verdampfen aus der 10–15 fachen Menge Chloroform. Auf diese Weise erhielt ich in wechselnder Ausbeute von etwa 10–55% einen brauchbaren, oft in perlmutterglänzenden, schönen, rechteckigen Tafeln kristallisierenden Stoff vom Schmp. 250°, die reinsten Fraktionen vom Schmp. 255–57°.

Ausbeuten:

1.	1,94 g	Digitaline crystallisée:	0,80 g = 42%
2.	4,40 g	„ „	1,20 g = 28%
3.	20 g	Digitoxin Hoffm.-La Roche:	2,1 g = 10%
4.	62 g	„ „ „	21 g = 33%
5.	16,5 g	„ Merck	4 g = 28%
6.	20 g	„ „ krist.	11 g = 55%
7.	32 g	„ aus Gitoxin.	4,5 g = 14%
8.	5 g	„ Merck krist.	2,2 g = 44%

a) Löslichkeitsbestimmungen.

Material: Hoffmann-La Roche. Schmp. 252°.

I. in Chloroform.

Die Substanz wurde auf der Maschine 2 Stunden bei t = 10° geschüttelt, das Ganze rasch abgesaugt, aus dem Filtrat 2 cm³ in einen gewogenen Tiegel abpipettiert. Der Inhalt wurde im evakuierten Exsikkator verdampft, dann bei 100–110° konstant getrocknet.

0,2745 g in 2 cm³ = 2,9646 g $CHCl_3$: L = 1 : 10,8
0,2759 g in 2 cm³ = 2,9797 g $CHCl_3$: L = 1 : 10
rund L = 1 : 10 t = 10°

II. in Essigester.

Ausführung in gleicher Weise wie in Chloroform.

1. in heißem Essigester (t = 78°), nicht geschüttelt:
   0,0979 g in 10 cm³ L = 1 : 92
2. 1 Stunde auf Maschine geschüttelt t = 17°.
   0,0250 g in 10 cm³ L = 1 : 360
3. 4 Stunden auf Maschine geschüttelt t = 23°.
   0,0228 g in 10 cm³ = 9,006 g L = 1 : 395
   0,0220 g in 10 cm³ = 8,978 g L = 1 : 408
   L = 1 : 385 t = 23°

b) Elementaranalysen:

1. Präparat aus Essigester umkristallisiert bei 100° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.
   3,071 mg: 7,219 mg CO_2 2,369 mg H_2O
   64,23% C 8,63% H.
2. Präparat, aus Essigester umkristallisiert perlmutterglänzende Täfelchen, Schmp. 252°, bei 118° im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.
   3,039 mg: 7,136 mg CO_2 2,372 mg H_2O
   64,08% C 8,74% H.
3. Präparat vom Schmp. 259°, aus Essigester umkristalli-

siert, im Pt-Schiffchen bei 118° über P_2O_5 im Vakuum konst. getrocknet und sofort anschließend verbrannt.

3,742 mg: 8,789 mg CO_2 2,873 mg H_2O
64,08% C 8,59% H.

4. Präparat aus CH_3OH umkristallisiert und getrocknet wie 1.
3,419 mg: 8,019 mg CO_2 2,672 mg H_2O
63,99% C 8,74% H.
5. wie 4. aus C_2H_5OH umkristallisiert, Schmp. 250°.
3,015 mg: 7,100 mg CO_2 2,289 mg H_2O
64,25% C 8,50% H.
6. Präp. Schmp. 259°, Digitoxin Merck aus Essigester umkr. nur an der Luft getrocknet.
3,155 mg: 7,289 mg CO_2 2,358 mg H_2O
63,04% C 8,37% H.
7. Präp. Digitoxin Merck, aus C_2H_5OH + aq. umkristallisiert 4 Tage an der Luft getrocknet.
3,044 mg: 7,119 mg CO_2 2,385 mg H_2O
63,81% C 8,77% H.

c) Molekulargewichtsbestimmungen.

Es zeigte sich, daß Digitoxin in Kampher löslich ist, sodaß Mol.-Gewichtsbestimmungen nach Rast vorgenommen werden konnten. Es wurden stets einem Schmelzgut drei Proben entnommen, drei Schmp. abgelesen und davon der Durchschnittswert eingesetzt.

1. 6,7 mg, 78,3 mg Kampher, $\Delta = 4,9°$ $M = 698$
2. 7,9 mg, 83,0 mg „ $\Delta = 5,1°$ $M = 746$
3. 5,5 mg, 53,0 mg „ $\Delta = 5,7°$ $M = 728$
4. 3,2 mg, 53,5 mg „ $\Delta = 3,94°$ $M = 607$
5. 6,0 mg, 68,3 mg „ $\Delta = 5,15°$ $M = 682$
6. 3,3 mg, 37,1 mg „ $\Delta = 4,3°$ $M = 827$
7. 6,5 mg, 65,0 mg „ $\Delta = 5,1°$ $M = 784$
8. 7,8 mg, 66,0 mg „ $\Delta = 6,2°$ $M = 762$

Mittel. **746** (± 5%) ber.: 778.

d) Titrationen.

Eine genau abgewogene Menge (etwa 0,5 g), die vorher im Vakuum bei 118° getrocknet war, wurde in 20 cm^3 gut gereinigten CH_3OH gelöst, mit 10 cm^3 KOH bekannten Titers (etwa n/10 KOH) 2 Stunden in einem alkalibeständigen Kölbchen am Rückflußkühler im Wasserstoffstrom erhitzt. Die Lösung färbte sich mandmal etwas gelb. Sie wurde nach Beendigung der Reaktion abgekühlt und unter Zusatz von 2 Tropfen Phenolphtaleïn als Indikator das überschüssige KOH mit eingestellter HCl zurücktitriert.

20,00 cm^3 KOH ⟶ 26,68 cm^3 n/10 KOH ➢ 8,14 cm^3 HCl

1. abgewogen: 0,5651 g Digitoxin
   Zusatz: 10,00 cm^3 = 13,34 cm^3 n/10 KOH
   verbraucht: 8,11 cm^3 n/10 KOH

$$\text{Äq.-Gew.} = \frac{10000 \times \text{abgew. Menge}}{\text{verbr. } cm^3 \text{ n/10 KOH}}$$

$$= \mathbf{697}\ (\pm 1{,}25\%)$$

2. abgewogen: 0,4819 g (bei 100° vakuumgetrocknet)
   Zusatz: 20,00 cm^3 = 26,68 cm^3 n/10 KOH
   verbraucht: 6,58 cm^3 n/10 KOH
   Äq.-Gew. = **732** (± 1,25%)
3. abgewogen: 0,5857 g (bei 100° vakuumgetrocknet)
   Zusatz: 10,00 cm^3 = 13,34 cm^3 n/10 KOH
   verbraucht: 8,43 cm^3 n/10 KOH
   Äq.-Gew. = **694** (± 1,25%)
   Mittel gef.: **708** ber.: 778.

e) Gewichtsverluste beim Trocknen.

Auf Wasserbad vorgetrocknete und genau abgewogene Substanz wurde in der Pistole über P_2O_5 bei 118° im Vakuum konstant getrocknet.

1. Präparat aus Essigester umkristallisiert.

0,6100 g Substanz gaben 0,0168 g Gew.-Verlust = 2,75%

2. Präparat aus Gitoxin hergestellt, aus Essigester umkr.

0,5972 g Substanz gaben 0,0139 g Gew.-Verlust = 2,33%

3. Präparat aus C_2H_5OH + aq. umkristall.

0,5975 g 0,0111 g Gew.-Verlust = 1,87%

4. Präparat Digitoxin Merck Schmp. 250°, aus Essigester umkr.

1,6208 g 0,0398 g Gew.-Verlust = 2,45%

Mittel: 2,35%

ber.: 2,25%

f) Digitoxinsäuremethylester.

0,3 g freie Digitoxinsäure Schmp. 217°, wurden in 10 cm^3 Äther + wenig CH_3OH gelöst und mit Diazomethan in ätherischer Lösung 2 Stunden stehen gelassen. Das Diazomethan wurde erhalten aus 20 Tropfen Nitrosomethylurethan, in 20 cm^3 Äther gelöst und durch 5 cm^3 methylalkoholische KOH aus dem Reaktionsgemisch in Freiheit gesetzt und in das Gefäß mit der zu methylierenden Substanz destilliert. Die Lösung blieb 2 Stunden gelb und wurde abdestilliert, mit etwas Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Der Ester kristallisierte in mikroskopisch kleinen Nadelbüscheln. Aus CH_3OH + Wasser umkrist. Schmp. 202° unter Zersetzung. Leicht löslich in Chloroform (im Gegensatz zur Säure) CH_3OH, Essigester, schwer löslich in Äther, Petroläther.

5,303 mg: 1,253 mg AgJ

= 3,12% OCH_3

ber.: 3,83% OCH_3 für $C_{43}H_{70}O_{11}$

2. Hochvakuumdestillation von Digitoxin.

1,5 g reines Digitoxin wurde in einer kleinen Retorte, die mit Vorlage an eine Hg-Pumpe angeschlossen war, langsam erhitzt, nachdem bei 1,5—2 mm das Vakuum konstant geworden war. Bei etwa 270° sublimierte ein Teil in feinen farblosen Nadeln in den Retortenhals über, während das Digitan als gelb gefärbte ölige Flüssigkeit zurückblieb. Das schwach gelb gefärbte Sublimat wurde ein zweites Mal

bei 80—100° sublimiert und bildete alsdann schöne lange, sehr feine, farblose Nadeln vom Schmp. 116°, während als Rückstand ein rotbrauner Lack blieb.

1. Analyse des Sublimats (Westphal):

2,625 mg: 5,356 mg CO_2 1,883 mg H_2O
gef.: 55,67% C 8,03% H
ber.: 55,37% C 7,75% H für $C_6H_{10}O_3$.

2. Mol.-Gew. des Sublimats:

1.	6,6 mg,	66,1 mg Kampher	$\Delta = 26,2°$	$M = 152$
2.	7,6 mg,	78,8 mg „	$\Delta = 25,5°$	$M = 151$
3.	3,7 mg,	27,1 mg „	$\Delta = 30,8°$	$M = 177$
4.	5,8 mg,	51,9 mg „	$\Delta = 28,0°$	$M = 159$
5.	4,7 mg,	93,4 mg „	$\Delta = 13,0°$	$M = 155$
6.	6,2 mg,	65,5 mg „	$\Delta = 22,5°$	$M = 168$
			Mittel:	$M = 160$
			für $C_6H_{10}O_3$ ber.:	$M = 130$

Der Stoff ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, Essigester, Aceton, Eisessig, warm in Benzol, weniger löslich in Äther, schwer löslich in Petroläther.

3. Spaltung von Digitoxin zu Digitoxigenin.

Da die Spaltung nach Kiliani[1]) mit 2% „Spaltungssäure" nicht die gewünschten Resultate gab, wurde sie nach der Methode von Cloetta[2]) vorgenommen. 1 g krist. Digitoxin wurde in 25 cm^3 Methyl- oder Äthylalkohol in der Wärme gelöst und nach Abkühlen auf Zimmertemperatur mit einem Gemisch von 3 cm^3 konz. HCl + 2 cm^3 Wasser versetzt, wobei die Substanz in Lösung blieb. Nach 24 Stunden wurde in die 4—5fache Menge Wasser unter fortwährendem lebhaften Rühren eingegossen. Die milchige Lösung schied rasch einen dicken, flockigen an der Oberfläche schwimmenden Niederschlag ab, der abgesaugt und

[1]) Kiliani, Arch. Pharm. **251**, 573 (1913).
[2]) Cloetta, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **88**, 239 (1920).

mit Wasser bis zum Verschwinden der Cl-Reaktion ausgewaschen wurde. Die saure Lösung wurde mit Soda neutralisiert, mit Chloroform etwa 3—4mal ausgeschüttelt, bis der Extrakt beim Verdampfen keinen Rückstand mehr aufwies. Die aus den mit Na_2SO_4 getrockneten Chloroformlösungen erhaltenen Rückstände von Digitoxigenin wurden nochmal mit Wasser gut ausgewaschen und mit dem Hauptanteil vereinigt. Das Rohprodukt wurde im allgemeinen gleich weiter verarbeitet und in folgenden Ausbeuten erhalten: 1. 49%, 2. 45,3%, 3. 49%, 4. 42%, 5. 49,15% (quantitativ).

1,5810 g scharf getrocknetes Digitoxin wurde in der angegebenen Weise gespalten. Dabei erhielt ich:

0,6520 g Genin, mit H_2O gefällt.
0,1250 g „ „ $CHCl_3$ extrahiert.
0,7770 g „ = 49,15%.

Nach Umkristallisation aus Essigester, in dem das Genin schwer löslich ist, entstanden kleine, derbe Klötze mit nicht sehr scharfen Schmp. 240°. Löslich in Chloroform, Alkohol, Aceton.

4. Digitoxigenin aus Digitan.

Nach Angaben Cloettas.

Das Digitan wurde aus der Retorte mit Aceton herausgelöst und das Lösungsmittel mit Wasser versetzt, der entstandene flockige Niederschlag abgesaugt, in Alkohol gelöst, Bleiessig und Wasser bis zur Trübung hinzugesetzt, mit $CHCl_3$ ausgeschüttelt und der Chloroformextrakt verdampft. Der Rückstand wurde aus CH_3OH unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert und die Lösung im Vakuum langsam eingedunstet. Das so erhaltene Digitan wurde in der in 3. beschriebenen Weise zu Digitoxigenin verarbeitet.

5. Digitoxose und Digitoxoseöl.

Die von Genin durch sorgfältige Extraktion mit Chloroform befreite und mit Na_2CO_3 neutralisierte, farblose, digi-

toxosehaltige Lösung wurde im Vakuum bei 20 mm und etwa 30° möglichst weitgehend eingeengt, evtl. von ausgeschiedenem Kochsalzkristallbrei abgesaugt und weiter eingeengt. Dabei entstand eine gelbgefärbte syrupöse Flüssigkeit, die mit reinem Aceton verrührt wurde. Der Kristallbrei von NaCl wurde ebenfalls gründlich mit Aceton gewaschen, beide Acetonlösungen vereinigt und mit Äther bis zur schwachen Trübung versetzt. Nach etwa 12 Stunden Stehen wurde die gelb gefärbte Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum bei 20 mm bis zur Syrupdicke eingeengt. Nach Impfung erfolgte langsam im Verlauf einiger Tage Ausscheidung schöner, großer Tafeln von Digitoxose aus dem braungelben Öl. Durch Digerieren mit Essigester in der Wärme ließ sich die Digitoxose von dem Öl, das in das Lösungsmittel mit stark gelber Farbe ging, gut trennen. Schmp. 104° (rein 107°). Ausbeute geringer als theoretisch erwartet. Vielleicht gehen außer Aceton noch flüchtige Bestandteile mit fort in die als Trocknungsflüssigkeit dienende Schwefelsäure, die tiefrot gefärbt war.

Aus dem im Vakuum verdunsteten Essigester entstand als Rückstand das nicht kristallisierende Öl. Aus ihm schied sich nach sehr langer Zeit noch eine ganz geringe Menge Digitoxose aus. Durch Behandeln mit 2 n HCl entstanden noch weitere Mengen Digitoxose, die aus Essigester gereinigt wurden.

Analyse des Digitoxoseöls auf Äthoxylgehalt (Pfundt):

3, 412 mg: 1,354 mg AgJ = 7,62% OC_2H_5

ber.: für $C_8H_{16}O_4$: 25,57% OC_2H_5.

6. Wasserabspaltung aus Digitoxigenin zu Anhydrodigitoxigenin.

Auch diese Spaltung wurde nur nach der Angabe von Cloetta ausgeführt. 1 Teil rohes Genin wurde in 27 Teilen Äthylalkohol warm gelöst, mit 3 Teilen konz. HCl versetzt

und 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt. Auf Zusatz der HCl vertiefte sich die farblose oder hellgelbe Lösung zu Gelb. Sodann wurde in die 4fache Menge Wasser eingegossen. Aus der milchigen Trübung ballte sich das Anhydrogenin zu einen dicken, gelbgefärbten, harten Klumpen zusammen, der abgesaugt, zerdrückt und mit Wasser ausgewaschen wurde. Aus der Mutterlauge wurde durch Extraktion mit Chloroform nur sehr wenig herausgeholt. Auf dem Wasserbad getrocknet, gab der Stoff reichlich Wasser ab und vertiefte die Farbe meist bis zu braungelb. Ausbeute an Rohprodukt: 92–94%. Schmp. um 170°. Am einfachsten zu reinigen war das Rohprodukt durch Umkristallisation aus Essigester, bei starker Gelbfärbung unter Zusatz von Tierkohle. Mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt, schied die Lösung schöne, meist schwach gelb gefärbte dicke Klötze in 50% Ausbeute ab. Schmp. 180–183°, löslich in Alkohol, Chloroform, Eisessig, leicht löslich in Essigester, unlöslich in Petroläther.

Analyse des β-Anhydrodigitoxigenins, Schmp. 219° (Rabe).

2,970 mg:		8,462 mg CO_2	2,482 mg H_2O
	gef:	77,74% C	9,35% H
$C_{24}H_{34}O_3$	ber:	77.78% C	9,25% H.

7. Abspaltung von Wasser aus Digitoxigenon zu Toxigenon.

0,101 g Digitoxigenon, Schmp. 199°, wurde in 2,5 cm³ C_2H_5OH warm gelöst und mit 0,2 cm³ konz. HCl 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Es schied sich allmählich ein schwer löslicher, kristallinischer Niederschlag aus, der abgesaugt, erst mit verd. Alkohol, dann mit Wasser ausgewaschen wurde. Ausbeute: 0,077 g = 77%. Aus Chloroform-Äther und Eisessig umkristallisiert derbe, keilförmige Kristalle, vom Schmp. 261–266°, die bei 247° sich unter Gelbfärbung zu

zersetzen begannen. Leicht löslich in Chloroform, löslich in Alkohol, schwer löslich in Eisessig, Aceton, Äther, nicht unlöslich in Sodalösung.

8. Oxydation von Anhydrodigitoxigenin zu Toxigenon.

2,2 g Anhydrogenin, Schmp. 181°, wurde in der Wärme in ca. 50 cm^3 Eisessig gelöst und 10 cm^3 einer Lösung von 1 g CrO_3 in 2 cm^3 H_2O + 8 cm^3 Eisessig tropfenweise hinzugefügt. Die Lösung wurde fast undurchsichtig tiefrot und blieb $1^1/_2$ Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Gegen Ende wurde sie auf dem Wasserbad gelinde erwärmt. Auf Zusatz von Wasser schied sich die Hauptmenge kristallin ab, die abgesaugt und mit 10% Eisessig ausgewaschen wurde. Ausbeute: 1,16 g = 53%. Die Mutterlauge wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, mit verd. Na_2CO_3-Lösung gewaschen, bis sie nicht mehr sauer war. Aus der gelbgefärbten Sodalösung entstand beim Ansäuern eine milchige Trübung. Aus dem Chloroformauszug wurde noch 0,1 g = 4% gewonnen und mit der Hauptmenge vereinigt. Umkristallisation aus Chloroform-Äther große, farblose Blättchen, Schmp. 271–272°. Sinterung und Gelbfärbung ab 255°.

Analysen:

I. Toxigenon, Schmp. 272°, gelb gef. Blättchen, über P_2O_5 bei 100° im Vakuum konstant getrocknet (Rabe).

3,059 mg:	8,464 mg CO_2	2,403 mg H_2O
	75,49% C	8,79% H
3,101 mg:	8,574 mg CO	2,387 mg H_2O
	75,44% C	8,61% H.

II. Schmp. 272°, fast rein weiß aussehende Blättchen, über P_2O_5 bei 118° im Vakuum konstant getrocknet (Rabe).

3,078 mg:	8,213 mg CO_2	2,349 mg H_2O
	72,81% C	8,54% H
ber.: $C_{24}H_{32}O_3$:	78,21% C	8,76% H.

Molekulargew.-Bestimmungen:

1. 5,1 mg, 73,6 mg Kampher, $\Delta = 7{,}85^0$ M = 353
2. 6,7 mg, 85,0 mg Kampher, $\Delta = 8{,}85^0$ M = 356

Mittel 355
ber.: 368

9. Hydrierung von Anhydrodigitoxigenin.

A. Hydrierung mit Pd-Mohr.

Darstellung des Katalysators nach Willstätter[1]). Der gebrauchsfertige Katalysator (1 g) wurde zuerst ohne Substanz in einer Ente in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt und nahm 50 cm^3 auf. Das in gereinigtem Methylalkohol gelöste Anhydrogenin aus Digitoxin Hoffmann-La Roche (1,912 g) nahm nur äußerst langsam auf. Der Versuch wurde daher abgebrochen und

B. Hydrierung mit kolloidalem Pd (Kalle)

unternommen. 0,219 g kolloidales Pd wurde in 30 cm^3 Wasser gelöst. 0,1 g absorbierten 3 cm^3; also 1 g = 30 cm^3 H_2. Die Substanz wurde nun in 60% methylalkoholischer Lösung, 90 cm^3 über Kalk destilliertem CH_3OH + 60 cm^3 H_2O unter dreimaliger Zugabe von 0,08 g kolloidalem Pd in 5 cm^3 H_2O hydriert.

Gesamtaufnahme: 301 cm^3 (reduziert)
ber.: auf 2 C = C 235 cm^3.

Das Reaktionsgemisch wurde mit viel Chloroform ausgeschüttelt, das eine bräunliche Färbung, von Pd-Spuren herrührend, annahm. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet mit Na_2SO_4 und zu einem gelben syrupösen Rückstand verdampft. Aus diesem ließ sich das hydrierte Genin durch Behandlung mit Essigester-Petroläther und Umkristallisation aus Methylalkohol-Wasser

[1]) Willstätter, B 54, 123 (1921).

in farblosen Nadelbüscheln vom Schmp. 146 - 47° erhalten. (I.) Ausbeute: 1,46 g = 76%.

C. Hydrierung mit Pt-Mohr.

Eine solche wurde mit dem durch kolloidales Pd hydrierten Produkt nochmals vorgenommen, ohne jedoch dasselbe zu verändern. Schmp. nach Hydrierung: 147°. Das vor der Hydrierung gelb gefärbte Reaktionsgemisch war durch die Hydrierung farblos geworden. Es wurde vom Pt-Mohr abgesaugt, das gut mit Eisessig ausgewaschen wurde, Waschflüssigkeit mit Hauptmenge vereinigt und mit verd. NH_3 unter Kühlung versetzt. Dabei schied sich ein schneeweißer, dicker flockiger Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigester-Petroläther, Methylalkohol-Wasser umkristallisiert wurde.

Weitere Hydrierungsergebnisse mit Pt als Katalysator: 1. 2 Fraktionen Anhydrogenin, 3,333 g Schmp. 182° und 0,154 g Schmp. 179° aus Digitoxin Merck. Fast rein weiß aussehende rechteckige Prismen; zusammen 3,487 g in 90 cm^3 Eisessig + 2,5 g Pt-Mohr.

Aufnahme: 495 cm^3 H_2 = 471 cm^3 reduziert
ber.: 423 cm^3,
Versuchsdauer: 2 – 3 Stunden.

Aus diesem Material (II) war bei 10facher Umkristallisation aus Essigester-Petroläther, Methylalkohol-Wasser kein konstanter Schmp. zu fassen. Bei 163° blieb er ziemlich konstant.

2. Anhydrogenin. Fraktionen verschiedener Herkunft. 1,18 g Schmp. 183/84° + 1,3 g gebrauchter, luftgetrockneter Katalysator.

Aufnahme: 150 cm^3,
ber.: 142 cm^3.

Aus dem Reaktionsgemisch wurde ein Stoff mit Schmp. 164°, schwach gelb gefärbt, große dicke Nadeln, isoliert (III).

3. Anhydrogenin aus Digitoxin, das neben Gitoxin gewonnen war. 2 Fraktionen: 0,59 g Schmp. 182° + 0,76 g Schmp. 176° + 1,18 g gebr. luftgetrockneter Katalysator, der während Hydrierung 2mal 1 Stunde mit Luft regeneriert wurde.

Aufnahme: 245 cm³ H_2 = 229 cm³ reduziert
ber.: 163 cm³.
Versuchsdauer: 13 Stunden.

Die Substanz wurde gleich zum Keton weiter oxydiert.

4. Anhydrogenin verschiedener Herkunft z. T. Fraktionen aus Mutterlaugen mit Schmp. zwischen 170 – 183°. 4,11 g + 1,0 g Katalysator, 5mal 1 Stunde lang mit Luft geschüttelt.

Aufnahme: 730 cm³ reduziert
ber.: 500 cm³.
Versuchsdauer: 49 Stunden.

Die Substanz wurde gleich zum Keton oxydiert.

Der gesättigte Alkohol $C_{24}H_{38}O_3$ ist in Chloroform, Essigester leicht löslich, löslich in Alkohol, Eisessig, Aceton, Benzol, Äther, schwer löslich in Petroläther, unlöslich in Wasser.

Analysen:

Nr. I. Schm. 147° (Rabe).
3,206 mg: 9,030 mg CO_2 2,914 mg H_2O
76,84% C 10,17% H.

Nr. II. Schmp. 147° (Westphal).
2,892 mg: 8,100 mg CO_2 2,599 mg H_2O
76,42% C 10,06% H.

Nr. III. Schmp. 163° (Westphal).
3,060 mg: 8,604 mg CO_2 2,852 mg H_2O
76,21% C 10,36% H
ber.: 76,95% C 10,23% H.

Titration:

Ausführung wie bei Digitoxin. 0,053 g in 2 cm³ CH_3OH + 2,00 cm³ (2.14 cm³ n/10) KOH. Verbrauch: 1,55 cm³ n/10 KOH.

Äquiv.-Gew.: 344
ber.: 374

Die Säure ist im Gegensatz zum Lacton in Essigester schwer löslich. Durch Säurebehandlung wird der Lactonring wieder geschlossen: 20 mg Säure in 2 cm^3 CH_3OH + 0,2 cm^3 2 n HCl wurde 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Auf Zusatz von Wasser fiel ein dicker, weißer Niederschlag aus, leicht löslich in Essigester. Schmp. 147°.
7,134 mg in 3 cm C_2H_5OH + 1 cm^3 H_2O gelöst, in der Kälte titriert verbrauchten: 0,03 cm^3 n/20 NaOH also praktisch 0 für Lacton, berechnet für Säure: 0,364 cm^3 n/20 NaOH.

10. Darstellung des Alkohols $C_{24}H_{38}O_3$ aus Keton $C_{24}H_{36}O_3$.

0,200 g Keton Schmp. 234° wurden in ca. 10 cm^3 Eisessig gelöst, mit 0,78 g Pt-Mohr in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Eine Vorhydrierung von 4 Stunden Dauer ergab für 0,36 g Pt eine H_2-Absorption von 4,4 cm^3, umgerechnet auf 0,78 g: 9,5 cm^3 H_2.

H_2-Aufnahme + Substanz: 21,6 cm^3 H_2
ber.: 12,5 cm^3

Darstellung des erhaltenen Alkohols s. 9. Derselbe wurde aus Äther umkristallisiert, in dem das Keton schwer löslich ist. Der in Äther schwer lösliche Anteil hatte Schmp. > 200°. Aus der Ätherlösung kamen kleine dicke Prismen von schwach gelblicher Farbe. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther: Schmp. 163°.

11. Hydrierung von Toxigenon.

1. 0,89 g Toxigenon wurden in ca. 75 cm^3 90% Essigsäure unter Erwärmen gelöst. Die erkaltete Lösung wurde der katalytischen Hydrierung mit Pt-Mohr (1,6 g) unterzogen.

Aufnahme: 203 cm^3
ber.: 163 cm^3, davon $^2/_3$ auf 2 C = C
$^1/_3$ „ Reduktion von CO
Versuchsdauer: 15 Stunden.

2. 0,51 g in 40 cm^3 Eisessig + 0,8 g Pt.
Aufnahme: 170 cm^3
ber.: 90 cm^3
Versuchsdauer: bis 100 cm^3 5 Min., bis 130 cm^3 langsam werdend, Rest sehr langsam, etwa 6 Stunden.

Das hydrierte Produkt war leicht löslich in Eisessig geworden. Die Hauptmenge wurde im Vakuum über Ätzkali nach Abfiltrieren von Pt bis auf 15 Teile Lösungsmittel auf 1 Teil Substanz verdampft.. Eine Probe der Substanz wurde isoliert (s. 9.) und dabei ein Stoff mit scharfem Schmp. 155° gewonnen. Mischschm. mit $C_{21}H_{38}O_3$ vom Schmp. 147° (s. 9. Material I) lag bei 152°. Der übrige Teil wurde zum Keton oxydiert. Ausführung s. 13.

12. Acetylderivat des Alkohols $C_{24}H_{38}O_3$.

0,076 g Substanz wurden in einem kleinen Rundkölbchen mit eingeschliffenem Steigrohr mit 0,111 g geschm. Kaliumazetat + 1 cm^3 Essigsäureanhydrid $1^1/_2$ Stunden gelinde zum Sieden erhitzt. Die Lösung sah etwas trüb aus und färbte sich beim Erwärmen gelb. Nach Zugabe von ca. 20 cm^3 Wasser und Durchschütteln des Gemisches schied sich ein schmutzig-gelber, zähklebriger Niederschlag aus. Nach mehrstündigem Stehen wurde das Wasser abgegossen, der Rückstand mit CH_3OH aufgenommen und mit Tierkohle gekocht. Auf Zusatz von Wasser entstand milchige Trübung, aus der erst nach etwa 4 Stunden ein kristallinischer Niederschlag sich abschied. Eisblumenartige Kristalle vom Schmp. 137—40°, löslich in Alkohol, Chloroform, leicht löslich in Essigester, schwer löslich in Petroläther.

Analyse (Westphal): Beim Trocknen im Vakuum bei 118° trat Gelbfärbung ein.

3,098 mg: 8,428 mg CO_2 2,677 mg H_2O.
74,22% C 9,67% H
ber.: 74,95% C 9,68% H.

13. Oxydation des Alkohols $C_{24}H_{38}O_3$ zum Keton $C_{24}H_{36}O_3$.

1 Teil des einmal umkristallisierten Alkohols wurde in 20 Teilen Eisessig gelöst, hierzu eine Mischung von $^1/_2$ Tl. CrO_3 + 2 Tln. H_2O + 4 Tln. Eisessig tropfenweise unter Umrühren hinzugegeben, wobei sich die Lösung tief dunkelrot färbte, und das Gemisch eine Stunde bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen. Nach Reduktion der überschüssigen CrO_3 mit schwefliger Säure entstand auf Zusatz von wässerigen NH_3, – die Lösung muß dabei sauer bleiben – ein schön kristallinisches Produkt, das abgesaugt und ausgewaschen wurde, bis es rein weiß aussah. Ausbeute an rohem Keton: 70%. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methylalkohol und Essigester wurden perlmutterglänzende, langgestreckte, farblose Tafeln vom Schmp. 240° erhalten, leicht löslich in Chloroform, löslich in Eisessig, Aceton, Benzol, schwerer löslich in Essigester, Alkohol, schwer löslich in Äther, Petroläther, unlöslich in Wasser.

Analysen:

1. Keton aus $C_{24}H_{38}O_3$. (Material Digitoxin Merck,) Schmp. 241°. Über P_2O_5 bei 118° im Vakuum konst. getrocknet.
(Westphal) 3,002 mg: 8,524 mg CO_2 2,612 mg H_2O
77,43% C 9,73% H.
2. dgl. (Material: Digitoxin Hoffmann La Roche,) Schmp. 235°. Über P_2O_5 bei 118° im Vakuum konst. getrocknet.
(Rabe) 2,925 mg: 8,278 mg CO_2 2,567 mg H_2O
77,27% C 9,82% H.
3. Keton aus Toxigenon. (Material: Digitoxin Hoffmann La Roche) Schmp. 231°. Über P_2O_5 bei 118° im Vakuum konst. getrocknet.

(Westphal) 2,894 mg: 8,159 mg CO_2 2,507 mg H_2O
76,91% C 9,69% H.
ber. 77,37% C 9,74% H.

14. Oxim des Ketons $C_{24}H_{36}O_3$.

0,450 g Keton wurden in 20 cm^3 Methylalkohol unter Zugabe von Essigester heiß gelöst und hierzu 10 cm^3 einer methylalkoholischen Lösung von 0,5 g salzsaurem Hydroxylamin + 1,5 g kristall. Natriumazetat gegeben. Nach kurzer Zeit fiel ein feiner kristallinischer Niederschlag von NaCl aus, der in der Lösung verblieb. Das Gemisch wurde 2 Stunden am Rückfluß gelinde zum Sieden erhitzt, von NaCl abfiltriert, das Filtrat unter Gelbfärbung eingeengt. Auf Wasserzusatz trübte sich die Lösung milchig und schied erst nach einiger Zeit einem schwach gelb aussehenden, amorphen Niederschlag aus. Dieser wurde abgesaugt, aus Methylalkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Winzig kleine farblose Körnchen, zu zahlreichen Warzen vereinigt. Schmp. 217° unter Gelbfärbung und Zersetzung.

Analyse:

(Tschuncky) 4,523 mg: 0,146 cm^3 N bei $t = 20°$ $b = 749$ mm
gef: 3,70% N
ber: 3,61% N für $C_{24}H_{37}O_3N$.

15. Reduktion des Ketons $C_{24}H_{36}O_3$ zum Lacton $C_{24}H_{38}O_2$.

1 Teil Keton wurde in einem geräumigen Rundkolben mit eingeschliffenem Kühleraufsatz in etwa der 50—75 fachen Menge Eisessig unter Erwärmen gelöst und mit soviel Zinkamalgam (1 g Zn + 2 cm^3 5% $HgCl_2$ Lösung 1 Stunde stehen gelassen und abgegossen) versetzt, daß beim Kochen unter Rückflußkühlung bei öfterer Zugabe von konz. HCl ein dauerndes, kräftiges Wallen und Schäumen eintrat. Auf 1 Teil Lösungsmittel kam durchschnittlich $^1/_2$ Teil Zinkamalgam. Das Reaktionsgemisch wurde in dieser Weise

10 Stunden behandelt und war ganz farblos geblieben. Es wurde heiß von Zinkamalgamresten abfiltriert, dieselben mit Eisessig ausgewaschen, und nach Erkalten mit wässerigem Ammoniak (wie Keton) versetzt, wobei das Reaktionsprodukt in feinen Nadelbüscheln auskristallisierte. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit 10% Essig gewaschen und getrocknet. Ausbeute 90%. Die weitere Reinigung des Lactons war verschieden.

1. 0,178 g Keton, Schmp. 230°, Präparat Hoffmann-La Roche ergab Reaktionsprodukt, das 2mal aus CH_3OH + aq umkristallisiert, den Schmp. 153° hatte. Farblose rechteckige Tafeln, die im Hochvakuum bei 0,36 mm 235° unzersetzt destillierten. Schmp. nach Destellation 153°.

Analyse: (Rabe)

3,064 mg.:	9,004 mg CO_2	2,935 mg H_2O
	80,47% C	10,72% H
ber.:	80,39% C	10,69% H

2. 0,192 g Keton desselben Präparates, Schmp. 220/25° (aus Toxigenon) ergab ein Reaktionsprodukt, aus dem durch Umkristallisation aus CH_3OH eine Fraktion I vom Schmp. 177° und aus deren Mutterlauge eine Fraktion II vom Schmp. 151° (unscharf) isoliert werden konnte. Beide Fraktionen, farblose kristallisierte Substanzen, waren im Hochvakuum unzersetzt destillierbar und gingen als klare farblose Flüssigkeiten über, die durch Ätherdämpfe bereits kristallinisch erstarrten.

Analysen:

Fraktion I, Schmp. 177°, im Hochvakuum destilliert, aus Methylalkohol umkristallisiert farblose schöne Tafeln, über P_2O_5 bei 118° im Vakuum getrocknet.

(Westphal.)	2,341 mg:	6,595 mg CO_2	2,214 mg H_2O
		76,86% C	10,59% H.

Fraktion II, Schmp. 151°, farblose schmale Täfelchen, wie I getrocknet.

(Westphal.)	2,489 mg:	7,310 mg CO_2	2,386 mg H_2O
		80,13% C	10,73% H.

Da nach dem Analysenergebnis von I eine teilweise Reduktion zum Alkohol entstanden sein konnte, wurde bei der Wiederholung der Arbeit das Lacton nochmal mit CrO_3 behandelt.

3. 1,22 g Keton Schmp. 232/34° wurden in 50 cm^3 Eisessig gelöst, mit 6 g Zinkamalgam + konz. HCl 10 Stunden lebhaft gekocht, das Reaktionsprodukt in der beschriebenen Weise als kristallinischer, flockiger weißer Niederschlag erhalten. Ausbeute: 1,05 g = 86%. Schmp. 132–147°. Dies Produkt wurde in 30 cm^3 Eisessig gelöst. Ein paar Tropfen verdünnter CrO_3 Lösung wurde nicht reduziert. 0,4 g CrO_3 in 2 cm^3 H_2O + 4 cm^3 Eisessig gelöst, wirkten 2 Stunden auf die Lösung ein. Das Reaktionsprodukt, durch Ausfällen mit Wasser erhalten, 0,878 g mit Schmp. 140–155°, wurde aus 40 cm^3 Äther umkristallisiert. 2% etwa blieben ungelöst und wurden abfiltriert. Dies Ätherunlösliche hatte den Schmp. 175°, der lösl. Anteil schmolz wieder bei 150–51°. Bei weiterer Umkristallisation aus Äther wurde das Ätherlösliche in diesem immer unlöslicher, sodaß wieder 2 gereinigte Fraktionen, I vom Schmp. 180/81°, II vom Schmp. 153° isoliert wurden. I wurde in beschriebener Weise nach Clemmensen reduziert. Ausbeute: 0,092 g farblose wasserklare dicke Prismen. Schmp. 180/81°. II: nach nochmaliger Clemmensenreduktion unter den angegebenen Bedingungen ließ sich aus dem Rohprodukt vom Schmp. 150° durch Behandlung mit Äther der Schmp. 179° erreichen. Das Lacton ist leicht löslich in Chloroform, löslich in Eisessig, Alkohol, schwer löslich in Aceton, Äther und Petroläther, unl. in Wasser.

Der Mischschmp. mit dem Lacton von Bandte (168/69°) betrug 148–150°.

Analysen:

Fraktion I gab richtige Werte. Bei 118° über P_2O_5 im Vakuum getr.

(Rabe)	2,887 mg.:	8,498 mg CO_2	2,781 mg H_2O
		80,30% C	10,77% H
(Rabe)	2,606 mg.:	7,677 mg CO_2	2,486 mg H_2O
		80,37% C	10,68% H
	ber.:	80,39% C	10,69% H.

Lebenslauf.

Ich, Carl Freese, wurde am 26. Januar 1897 als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Ernst Freese zu Cassel geboren.

Von Ostern 1906 bis Juni 1915 besuchte ich das Realgymnasium zu Cassel, an dem ich die Not-Reifeprüfung machte, um am 21. 6. 1915 als Kriegsfreiwilliger bei der Ers.-Abt. des Feldartillerie-Reg. Nr. 11 zu Cassel einzutreten. Von Frühjahr 1916 bis 1917 nahm ich in Rußland, im Frühjahr 1917 in Frankreich am Kriege teil. Von Ostern bis 1. Dezember 1917 befand ich mich wegen Malariaerkrankung in Deutschland und war von da ab bis zur Beendigung des Krieges wieder an der Westfront.

Im Januar 1919 als Vizewachtmeister d. Res. aus dem Heeresdienst entlassen, bezog ich im Februar 1919 die Universität Göttingen um Chemie zu studieren und blieb daselbst bis zur Beendigung des Studiums. Infolge einer Lebererkrankung mußte ich mein Studium im Winter-Semester 1923/24 unterbrechen.

In Göttingen besuchte ich die Vorlesungen und Übungen folgender Herren:

Bitter, Borsche, Coehn, Courant, Franck, Handovsky, Hückel, Kötz, Kühn, Küstner, Mügge, Oertmann, Pohl, Rausch v. Traubenberg, Remy, Rippel, Sielisch, Stille, Tammann, Walther, Wienhaus, Windaus und Zsigmondy.